

337
Docteur Roger BRIAULT

Ex-interne des Hôpitaux

Ex-attaché et chargé de Mission

au Cabinet du Ministre du Travail

et de l'Hygiène

Diplômé de Bactériologie

INTRODUCTION A L'ÉTUDE

DES

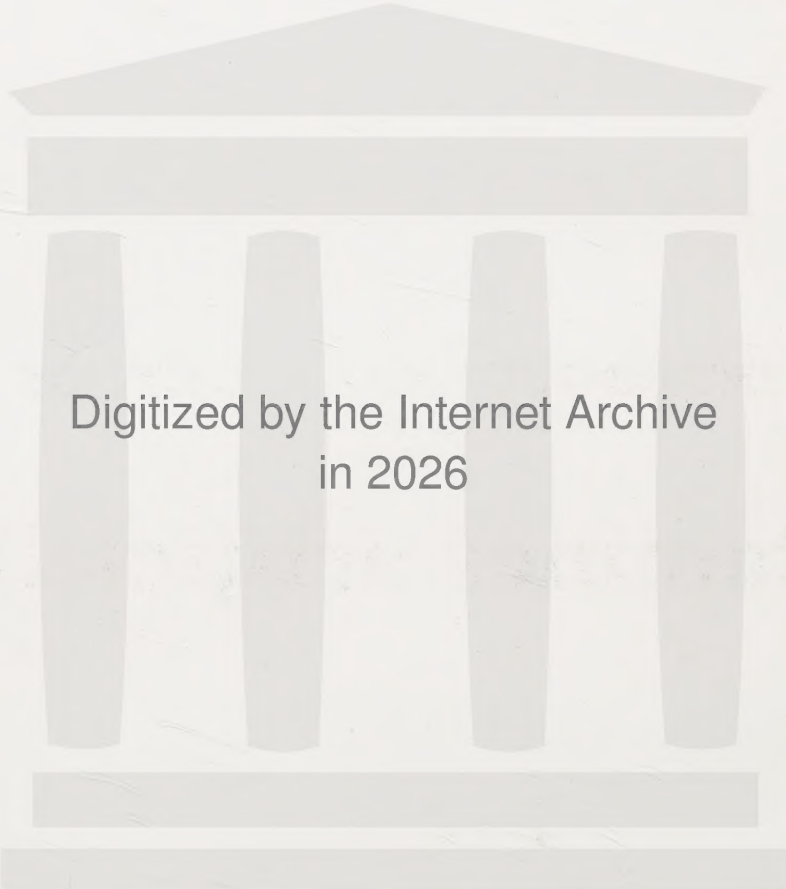
Vitamines artificielles

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS

—
1929

INTRODUCTION A L'ÉTUDE
DES
VITAMINES ARTIFICIELLES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152015_0081

Docteur Roger BRIAULT

Ex-interne des Hôpitaux

Ex-attaché et chargé de Mission

au Cabinet du Ministre du Travail

et de l'Hygiène

Diplômé de Bactériologie

INTRODUCTION A L'ÉTUDE

DES

Vitamines artificielles

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS

—
1929

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

*Qui a bien voulu nous donner une
nouvelle preuve de sa bienveillance
en acceptant de présider notre thèse*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN

Médecin de l'Hôpital Broussais

*Qui nous a inspiré ce travail, en le
priant de trouver ici l'hommage de
notre profonde reconnaissance .*

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN CAMUS
Médecin des Hôpitaux

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Hommage de ma profonde affection

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

Avant-Propos

Notre but, en écrivant ces lignes, n'a pas été de présenter un travail original. La question des vitamines est en plein essort et bien loin encore d'avoir dit son dernier mot.

Nous avons voulu mettre à la portée de tous ceux qui ne sont pas très au courant des récents travaux, les éléments indispensables à la compréhension des articles qui paraissent journellement dans la presse médicale et en quelque sorte marquer d'un jalon le chemin parcouru.

Les Vitamines naturelles

DÉFINITION : On entend par le mot vitamine, non pas une substance chimiquement définie, mais une propriété, une efficience, un facteur déterminé, reconnu à certains corps, qui peuvent perdre cette qualité sans accuser aucune modification matériellement décelable.

La science moderne a mis en évidence un certain nombre de ces facteurs les uns, d'origine éthérogène, alimentaire, sont les vitamines, les autres d'origine eudogène, endocrinienne, sont les hormones.

CLASSIFICATION : On a individualisé, d'une manière schématique, les vitamines en entités nombreuses :

A) LES VIVASTÉROLS DE FUNCK : éléments liposolubles dépourvus d'azote qui sont :

1° *Un facteur A* qui se trouve surtout dans le beurre frais et certains corps gras dont l'huile de foie de morue. Cette vitamine aurait une action élective sur la crois-

sance dans son harmonie et son équilibre. Sa carence se traduit par des troubles de la croissance et une suppuration de la cornée nommée xérophtalmie observée expérimentalement chez le rat et chez certains enfants des classes très pauvres de Londres ou de New-York.

Ce facteur, très fragile, est facilement détruit dans le beurre par la chaleur et d'une manière générale par les sulfates ferreux ;

2° *Un facteur D*, surtout abondant dans l'huile de foie de morue et dans quelques corps gras au côté du précédent ayant une action élective sur le métabolisme des sels de calcium et jouant comme tel un rôle de premier plan dans la croissance. C'est la vitamine antirachitique à qui l'on reproche outre sa rareté, d'être assez facilement neutralisée par la chaleur, l'oxydation lente par exposition à l'air et les rayons ultra-violets ;

3° *Un facteur E* qui se trouve dans les graisses végétales, aurait une action élective sur la fertilité, la reproduction et peut-être la lactation. Cette vitamine est facilement détruite par le vieillissement et le rancissement des corps gras qui la renferment.

B) CINQ VITAMINES PROPREMENT DITES, éléments azotés qui sont :

1° *La vitamine B* présente dans le cortex de cer-

taines céréales, notamment du riz, aurait des fonctions diverses et se dédoublerait en deux facteurs distincts : l'un, nettement antinévritique, l'autre vitamine d'utilisation nutritive pour M^{me} Randoin ou nouveau facteur de croissance pour Seidell. Sa carence prédisposerait l'organisme au Beri-Beri ;

2° *La vitamine C* du jus de citron et du lait comprenant outre le facteur antiscorbutique, un facteur d'utilisation ferrique commandant la formation de l'hémoglobine. Cette vitamine, heureusement très répandue, semble très vulnérable aux procédés de préparation et de conserves alimentaires ;

3° La vitamine dite « Bios » de Wildiéri, facteur de croissance cellulaire présent dans la levure de bière ;

4° La vitamine P. P. antipellagreuse de Goldberger ;

5° La vitamine Z encore mal individualisée.

Bien d'autres facteurs, bien d'autres vitamines normales ou pathologiques comme « l'argusia » et « l'ergusia » néoplasiques des auteurs allemands ont été signalées.

Les résultats actuellement connus ne permettent pas encore de les faire sortir du domaine de l'hypothèse.

Mais nous connaissons un assez grand nombre de vitamines pour émettre à l'égard de cette série de facteurs trois remarques générales.

a) Aucune d'elles n'a une action spécifique unique. Elles empiètent toutes sur les fonctions les unes des autres et les propriétés que nous avons inscrites en regard de leur symbole alphabétique, sont beaucoup plus schématiques que réelles ;

b) Toutes sont plus ou moins facilement neutralisables par certains agents physiques ou chimiques et nous pouvons qualifier beaucoup d'entre elles de fragiles ;

c) Les vitamines sont très irrégulièrement réparties dans les substances alimentaires. Les unes, telles les A et C sont très communes, les autres comme le facteur D sont beaucoup plus rares.

ROLE DES VITAMINES NATURELLES. — Les vitamines naturelles ont certainement une importance plus grande que nous ne le croyons actuellement.

Chaque année qui s'écoule compte au nombre de ses acquisitions scientifiques de nouvelles connaissances sur ces facteurs.

Chez l'individu normal, les vitamines d'une alimentation judicieuse, c'est-à-dire fonction de l'âge et du genre d'existence, confèrent à l'organisme une résistance antiinfectieuse communément appelée résistance du terrain.

Sur les animaux de laboratoire, les régimes élect-

vement carencés en facteurs vitaminiques nous permettent d'observer les redoutables effets de leur carence :

— La Xerophthalmie, suppuration de la cornée provoquée par le régime de Fujimaki s'obtient par la suppression du facteur A.

— Le béri-béri provoqué, semble-t-il, par le diplocoque de Tsusuki, est remarquablement favorisé par une alimentation de riz sec décortiqué, donc carencée en vitamine B.

— Le scorbut, si redoutable autrefois aux explorateurs, aujourd'hui encore à nos nourrissons, est favorisé par la destruction du facteur C. par les procédés de conserves, de stérilisation ou de cuissons alimentaires.

— Le rachitisme enfin, que l'on reproduit facilement chez le rat par le régime de Randoïn et Lecoq ou de Papenheimer 84 et 85, associés à la détention dans l'obscurité, permet de nous rendre compte de l'importance de la vitamine D, vitamine de l'huile de foie de morue.

Comme cette dernière vitamine semble bien être la seule que nous puissions obtenir actuellement d'une manière artificielle (et ce résultat, même s'il devait rester unique, est déjà fort beau car le facteur D est une vitamine rare et importante), nous étudierons plus longuement son avitaminose : le rachitisme qui est le point de départ de nombreux et importants travaux.

Le Rachitisme et le facteur D

Le rachitisme est une affection de la première enfance dont l'un des symptômes principaux est un retard à l'ossification. Ce phénomène semble être dû à un défaut de « fixation » (comme le « mordant » de teinture) des sels de calcium au niveau du tissu osseux.

Cette déficience de l'ossification se manifeste d'abord par quatre signes principaux :

- Retard de la fermeture des fontanelles.
- Troubles d'apparition et d'organisation de la dentition.
- Perception d'un chapelet costal par hypertrophie des cartilages costaux.
- Perception d'un bourrelet épiphysaire par hypertrophie du cathilage de conjugaison.

Or, l'ossification est un phénomène chronologiquement constant dans son apparition en des points déterminés et toujours les mêmes.

C'est ce que l'on appelle le *test anatomique de la croissance*.

Pratiquement, on fait des radiographies en série de l'avant-bras du petit enfant et voici dans quel ordre doivent apparaître les points d'ossification :

— A 6 mois, le tissu osseux apparaît dans le grand os et l'os crochu.

— A 14 mois, deviennent visibles les points d'ossification des extrémités supérieures des phalanges et de la tête des métacarpiens.

— A 16 mois, l'épiphyse radiale commence à se calcifier.

— A 22 mois, enfin, se dessinent nettement les points d'ossification du pyramidal et du semi-lunaire.

Dans le cas où l'enfant est atteint de rachitisme, ces points d'ossification manquent au rendez-vous que leur assigne le temps, tandis que se manifestent les perturbations dont nous avons parlé plus haut.

Chez le rat, on crée expérimentalement le rachitisme en soumettant de jeunes rats au régime rachitigène de Papenheimer 84 et 85 C., modifié par le régime D et le mélange salin Z 84 du même auteur.

En France, nous avons le régime logique et bien équilibré R. L. (Randoïn et Lecoq) dont voici le détail :

Peptone de viande.....	17 parties
Levure de bière sèche.....	3
Graisses de beurre.....	5 —

Huile d'olive.....	5	—
Saccharose	65	—
Lactate de chaux.....	1	—

On y ajoute le mélange salin Z 84 de Papenheimer et un peu de papier filtre. On obtient alors un régime qui comprend :

$$\begin{array}{rcl} P=0,134 & - & Ca=0,466 \\ & & \frac{Ca}{P} = 3,5 \end{array}$$

On donne en moyenne quinze grammes par jour de ce mélange et on laisse les animaux dans l'obscurité.

Les déformations classiques ne tardent pas à se manifester et les examens radiologiques décèlent la pauvreté du squelette en sels minéraux.

Cependant, et nous insistons sur ce fait, l'adjonction volontaire ou non, d'une dose même infinitésimale de vitamine D suffit à faire échouer l'expérience et à enrayer la maladie recherchée.

Ce qui a permis à Lesné, Clément et Simon, de poser le principe de l'unité physiologique des vitamines.

L'unité physiologique d'une vitamine est la quantité nécessaire et suffisante (c'est-à-dire minima) pour enrayer la maladie par carence ou avitaminose correspondante, sur un animal d'expérience défini (le rat par exemple).

Il semble bien que la vitamine D agisse surtout

plutôt par sa présence (comme un catalyseur) que par son dosage.

C'est l'étude de la vitamine D et du rachitisme qui a amorcé les recherches sur les produits de suppléance des vitamines, les vitamines artificielles.

III

Les Vitamines artificielles

HISTORIQUE — Papenheimer, Mouriquand, M^{me} Randoin et leurs nombreux collaborateurs, avaient établi le rôle du facteur D dans le rachitisme, facilement reproduit au laboratoire sur le rat d'après leurs techniques et leurs régimes carencés.

Plus tard, Hulchinsky, avait mis en évidence la propriété antirachitique de la partie du spectre solaire comprenant l'ultra-violet. Voici comment : deux cages contenaient des rats soumis au régime rachitigène. On les exposait au soleil en couvrant l'une avec une lame de verre, l'autre avec une lame de quartz. On sait que le verre est imperméable aux rayons ultra-violet, tandis que le quartz les laisse facilement passer. Le résultat expérimental était le suivant : les rats protégés des U. V. par la glace de verre, accusaient des signes de rachitisme, les autres se comportaient comme s'ils n'avaient pas été au régime carencé. D'où cette conclusion : les rayons ultra-violet ont une action antirachitique, superposable à celle de la vitamine D.

Y avait-il des corps capables de jouer le rôle d'accumulateurs de radiations U. V. et de restituer à l'organisme, après ingestions, quelques-unes des propriétés des radiations dont on les avait enrichi ?

Dès 1909, Foveau de Courmel s'était aperçu, au cours de son étude du « *tasajo* », viande séchée au soleil qui sert de base pour l'alimentation des peuplades indiennes de l'Amérique du Sud, que le rachitisme y était inconnu et que ces tribus, malgré cette alimentation de conserve, échappaient aux désagréments qui accompagnent habituellement ce mode alimentaire. Il semble bien avoir été le premier à entrevoir la question.

En 1922, les travaux de Heim, Goldblatt et Soams montraient que les rats rendus expérimentalement rachitiques et élevés dans l'obscurité, retrouvaient une croissance normale lorsqu'on ajoutait à leur régime rachitigène du foie ou des muscles d'animaux irradiés. Cette addition était totalement inefficace lorsque ce foie et ces muscles provenaient d'animaux élevés dans l'obscurité.

En 1923, Steenbock, Hess et leurs collaborateurs annonçaient le résultat d'expériences restées célèbres ; des rats que l'on cherchait à rendre rachitiques par un régime approprié et conservés dans l'obscurité, ne le devenaient pas si on les laissait en compagnie de congénères alimentés de la même manière, mais exposés quelques heures par jour à la lumière ultra-violette.

On élimina successivement les causes d'erreur pouvant provenir de l'activation du treillage ou de l'air contenu dans la cage ainsi qu'une émission de radiation par les animaux exposés et l'on établit de façon indéniable que les excréments des animaux irradiés absorbés par leurs congénères se comportaient comme doués de propriétés antirachitiques.

Il fut bientôt évident que les graisses organiques pouvaient jouer le rôle d'accumulateurs de radiation après exposition à la lumière ultra-violette.

Les graisses d'origine minérale restaient inertes.

Enfin on s'aperçut, en traitant ces graisses activables, de manière à en détruire la partie saponifiable, qu'elles ne perdaient pas leur pouvoir d'activation. D'autre part, en isolant la partie saponifiable, on établit qu'elles n'avaient pas de pouvoir anti-rachitique après irradiation.

Il semblait donc démontré que la partie insaponifiable des graisses organiques — inefficaces avant l'irradiation — avaient un pouvoir anti-rachitique certain après exposition convenable à la lumière ultra-violette.

Les travaux anglo-américains de 1923-1925, complétaient cette démonstration en montrant le rôle prépondérant des stérols et établissaient que l'activation est la propriété des stérines insaponifiables à fonctions alcooliques.

Bientôt Hess, Windhaus et Rosenheim publiaient que parmi toutes les 500 stérines ou phytostérines, seraient activables celles qui correspondraient aux conditions suivantes :

1° Etre une stérine non saturée (à une ou plusieurs valences doubles) ;

2° Avoir une fonction alcool secondaire ;

3° Présenter deux bandes d'absorption entre les longueurs d'ondes 230 et 260 μ , susceptibles de disparaître après irradiation ;

4° Ne pas être précipitables par la digitonine après activation.

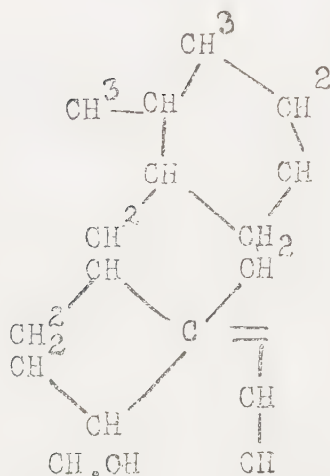
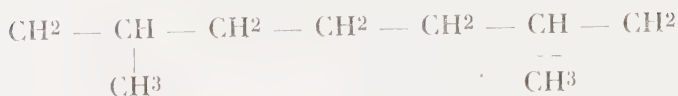
Les Stérols activables

Parmi les corps satisfaisant aux qualités imposées, le cholestérol se révéla bientôt comme pouvant être enrichi par l'irradiation ultra-violette de propriétés anti-rachitiques.

A. LE CHOLESTEROL. — Qu'est-ce que le cholesterol ?

1° *Chimiquement* : C'est un lipide de la série des stérols et, d'après Windhaus, ce serait l'alcool secondaire d'un complexe le cholestane, formé de quatre noyaux de benzène d'hydrogène avec une chaîne latérale iso-octylique non saturée qui jouerait le rôle prépondérant dans la question qui nous occupe.

Voici le schéma de la formule du cholestérol :



On voit que le Cholestérol a une double fonction alcool secondaire CH. OH et une double liaison CH.

Ces deux groupes semblent non seulement indispensables, mais nécessairement et simultanément intacts pour que l'activation ait lieu. Le groupe alcool doit avoir une position déterminée dans l'édifice moléculaire, car les isomères du cholestérol, activable, le sont rarement eux-mêmes, de même que ses dérivés hydrogénés ou oxygénés. Disons, en passant, que l'oxygène semble avoir une action neutralisante sur les stérols activés ; action rapide si on les chauffe, lente avec le temps.

2° *Biologiquement* : La cholestérine est un des cons-

tituants de la cellule dont elle contribue à former la membrane et à régler la perméabilité aux diverses substances et surtout à l'eau, d'où l'importance de son rôle au cours des épisodes d'intoxication et d'hémolyse.

La cholestérine est universellement répandue dans le monde vivant. Le corps humain en est particulièrement pourvu. Les cellules nerveuses et épidermiques en sont le principal réservoir, ce qui appuie l'hypothèse, vérifiée par l'expérience, de Hess concernant le mécanisme de l'héliothérapie.

Hess et ses collaborateurs ont, en effet, établi que l'ingestion de fragments de peau d'un animal irradié suffit à neutraliser un régime rachitigène, ce qui met en évidence, d'une manière assez élégante, le fait que l'actinothérapie directe et l'actinothérapie indirecte doivent bien faire intervenir un semblable mécanisme et qu'il faut rechercher dans l'activation du cholestérol cutané le mode d'action de l'héliothérapie naturelle ou artificielle.

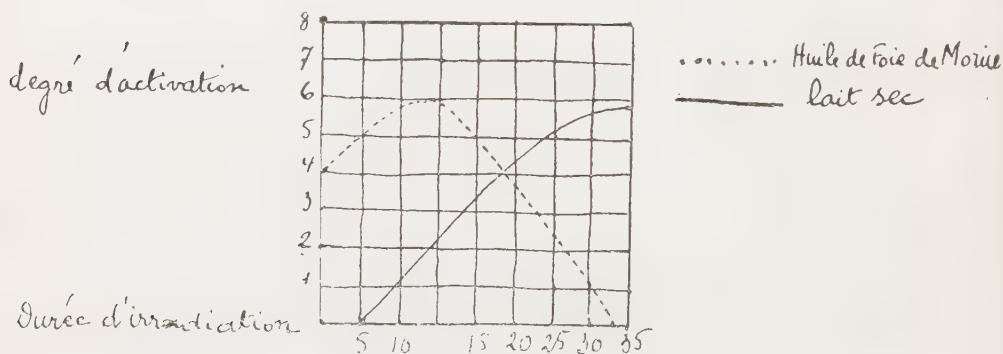
Il est vraisemblable que la morue a une alimentation riche en produits insolés, algues ou plankton, sorte de bouillie formée d'organismes rudimentaires et de petite taille, qui forment des nappes à la surface des océans. Ces substances activées sont fixées par le foie et passent ainsi dans les produits que donne la préparation industrielle de cet organe.

Du reste, Kingelmaus, Malmstrom et Mac Quarrie

ont montré que l'oxydation à chaud de l'huile de foie de morue, s'accompagne d'une émission de radiations ultra-violettes capable d'impressionner une plaque photographique.

Chimiquement, les parties activables de l'huile de foie de morue sont les mêmes que celles des autres graisses organiques et doivent être recherchées dans les insaponifiables.

Nous ne pourrions nous étendre longuement sur la technique de l'irradiation des produits activables. Nous rappellerons seulement que l'activation est un phénomène qui naît, croît, arrive à un maximum et retombe à zéro si l'on prolonge l'exposition à la source ultra-violette.



D'une manière générale, la durée d'exposition doit être d'autant plus courte que l'activation primitive du corps envisagée était importante au début de l'expérience.

Par exemple, on irradiera bien moins longuement

de l'huile de foie de morue, naturellement active, que du lait sec primitivement inerte, car la durée d'exposition nécessaire pour amener le lait sec à son maximum d'activité aurait pour résultat de neutraliser l'huile de foie de morue (fig. 1).

La durée d'exposition minima pour activer un corps inerte est de 8 minutes et le maxima de 45. Ces chiffres sont applicables au cholestérol.

Au cours de l'exposition à la source ultra-violette, le cholestérol subit des modifications spectroscopiques de deux ordres, dont chacune a une signification particulière et une utilité pratique d'égale importance.

1° L'absorption dans l'ultra-violet est d'autant plus importante que l'activation est moins prononcée : un cholestérol irradié est beaucoup plus absorbant au début de l'exposition qu'à la fin ;

2° Les bandes d'absorption sont modifiées, dès qu'apparaît la propriété antirachitique et la disposition primitive se rétablit dès que cette propriété est neutralisée.

Le spectre normal du cholestérol non activé se compose de trois bandes à :

$$239,5 - 282 - 270 \mu$$

Après exposition, ces trois bandes disparaissent et sont remplacées par deux autres situées à 315 et 304 milimicrons.

Si on neutralise le pouvoir antirachitique de la solution de cholestérol activé, ces deux bandes disparaissent à leur tour et les trois premières réapparaissent.

Pratiquement donc, il serait possible avec un spectroscopie de vérifier :

a) L'activité antirachitique d'une solution de cholestérol, par la position des bandes d'absorption ;

b) Le degré de cette activité par l'importance de l'absorption du spectre ultra-violet.

On a essayé de conférer le pouvoir antirachitique au cholestérol en l'exposant à d'autres radiations.

Les rayons X : riches pourtant en UV, détruisent la cholestérine en solution dans le tétrachlorure de carbone et le chloroforme. Toutefois, l'activation serait possible dans d'autres solvants chlorés (Hieger).

Les rayons cathodiques à haut voltage de 100 à 300.000 volts auraient des possibilités d'activation sur les mêmes solutions.

Le radium (bromure) ne peut déterminer l'activation.

Au contraire, les rayons γ détruisent le complexe chimique qui, dans le cholestérol, est susceptible d'activation.

B. L'ERGOSTÉROL. — En étudiant le cholestérol, on s'aperçoit d'un double phénomène :

a) Avant exposition à la lumière UV d'une solution de cholestérol, l'addition de digitonine détermine un précipité ; cette précipitation n'a pas lieu si on envisage une solution de cholestérol activée ;

b) Après élimination du précipité obtenu, le pouvoir antirachitique de la solution de cholestérol ainsi traitée, est considérablement diminué.

On en conclut que le corps ainsi extrait avait un pouvoir antirachitique des plus importants.

Ce corps précipité par la digitonine, impureté du cholestérol, fut bientôt identifié comme étant l'ergosterol découvert par Tanret en 1887.

L'ergostérol, dont l'étude a été reprise par Pohl et Windhaus, est un phytostérol extrait des végétaux inférieurs (comme l'ergot de seigle dont Tanret l'avait d'abord isolé), dont la formule brute est $C^{27} H^{41} OH$, pourvu d'une fonction alcool secondaire et de trois doubles valences.

Au spectroscope, ce corps présente avant exposition à la lumière ultra-violette, trois bandes d'absorption à 2.935, 2.815 et 2.700 Armstrong.

Après activation, cet indice disparaît pour faire place à une bande unique à maximum à 2.470 A. Cette bande à 2.470 A semble être la seule matérialisation du facteur antirachitique la vitamine D.

L'huile de foie de morue, comme le cholestérol,

contient un corps indentifiable à l'ergostérine et de même que lui voit son pouvoir antirachitique amoindri après élimination de cet élément.

Valeur physiologique des Stérols activés :

Nous avons défini plus haut ce que l'on entendait par unité physiologique des vitamines : la quantité normale et suffisante pour neutraliser les effets d'un régime carencé.

Chez le rat, l'ergostérol semble contenir de 500 à 5.000 unités physiologiques au gramme. Il agit chez cet animal à des doses infinitésimales variant de un cinq millièrne à un cent millièrne de milligramme.

Ouvrons ici une parenthèse pour noter que le début de l'apparition de l'indice photochimique de l'activation (la bande à 2.470 Å) n'est pas exactement superposable au début de l'action biologique, antirachitique et que l'indice optique accuse un léger retard sur l'indice physiologique.

Le cholestérol, toujours chez le rat, a une action 500 fois moins forte que l'ergostérol. Il en faut au moins un milligramme par jour pour neutraliser un régime rachitigène.

Nous verrons plus loin quels avantages viennent compenser cette activité moindre.

Les modificateurs du métalolisme calcique

Comparons maintenant l'action antirachitique des stérols activés avec celle des autres substances naturelles ou synthétiques utilisées habituellement, c'est-à-dire l'adrénaline et les produits eudocryniens.

Le Professeur Mouriquand et ses élèves (P. M., 18 février 1928) ont publié à ce sujet une étude remarquable.

Leur technique expérimentale consiste à mettre de jeunes rats au régime carencé, avec phosphore et calcium, les cages demeurant dans l'obscurité.

Après sacrifice et incinération, le résidu minéral d'une ou plusieurs pièces du squelette, déterminées, est pesé et l'on pratique le dosage du phosphore présent dans l'os sous forme de phosphate de chaux, ce qui donne en même temps la proportion du calcium.

Voici les chiffres que l'on obtient pour un rat soumis au régime carencé, par comparaison avec un témoin normalement alimenté :

	Résidu minéral p. 100 os sec		p ² 0 ³ p 100 os sec	
	Diaphyse	Epiphyse	Diaphyse	Epiphyse
Rat normal	62.76	51.63	26.4	18.84
Rat régime carencé	49.67	35.58	20.05	12.84

Tout d'abord l'**Adrénaline** a été expérimentée et a donné les chiffres suivants :

	Résidu minéral 0/00 os sain		1203 p. 100 os séro	
	Diaphyse	Epiphyse	Diaphyse	Epiphyse
Rat normal	62.75	51.63	26.04	18.84
Régime carencé	49.76	35.58	20.05	12.84
Régime carencé et Adrénaline	38.22	24.50	20.30	11.06

D'après ces résultats, l'Adrénaline semble bien, non seulement être impuissante à enrayer les effets du régime rachitique, mais encore accentuer la carence, ce qui correspond bien aux idées modernes concernant l'adrénaline et ses rapports avec le système vago sympathique. L'Adrénaline ne serait un stabilisateur ni pour l'un ni pour l'autre, mais au contraire, accentuerait le déséquilibre dans l'un ou l'autre sens.

La poudre de surrénale a été considérée comme un bon « mordant » pour les sels de calcium. Les résultats expérimentaux leur ont été moins nettement défavorables qu'à l'Adrénaline, mais ils montrent bien que ces substances n'arrivent pas à enrayer les effets du régime rachitigène chez le rat.

	Résidu minéral p. 100 os sain		P ₂ 03 p. 100 os séro	
	Diaphyse	Epiphyse	Diaphyse	Epiphyse
Rat normal	62.75	51.35	26.04	18.84
Régime carencé	49.76	35.58	20.05	12.84
Régime carencé p. de sutrenale	38.22	26.50	20.30	11.05

On a demandé **aux parathyroïdes** d'aider à fixer le calcium dans l'organisme partant de ce fait que dans l'ostéomalacie on observe des lésions de ces glandes (Erdheim, Canal et Morel) et sachant que la parathyroïdectomie expérimentale détermine chez les animaux opérés une hypocalcémie nette (Mac Collum et Voegtlin).

Les résultats n'ont pas été les mêmes pour les divers expérimentateurs. Tandis que Manoussakis et Collip réalisaient avec leur aide une appréciable recalcification, les auteurs lyonnais n'en obtenaient que des résultats décevants.

Les mêmes auteurs, poursuivant leur étude des recalcifications ont mis à l'épreuve la **poudre de thyroïde**. Leurs résultats expérimentaux montrent que cette substance est très mal tolérée, sinon qu'elle ait une action thérapeutique. Il semble qu'elle détermine un arrêt de croissance incompatible avec le développement des lésions rachitiques.

Dans les cas où la croissance a été suffisante, les lésions rachitiques sont apparues, permettant de suspecter l'efficacité antirachitique de l'extrait thyroïdien.

Restent donc comme recalcificateurs autres que les stérols irradiés, l'héliothérapie et l'huile de foie de morue. Nous savons que le rayon est l'activant, le corps gras l'activé.

Hulchinski a démontré que l'héliothérapie enraye le rachitisme expérimental du rat et les résultats brillants enregistrés annuellement par nos stations héliomarines montrent l'utilité pratique de cette cure malheureusement inaccessible encore à de trop nombreux sujets.

Reste l'huile de foie de morue, qui a une valeur d'équivalence certaine avec le facteur D indépendamment de ses autres qualités antiinfectieuses et de sa propriété de fixer l'iode qui la rendent si recommandable.

Trois gouttes d'huile de foie de morue par jour enrayent les régimes rachitigènes de Papenheimer. Nous avons donc là, sans chercher plus loin, un produit très suffisamment efficace. Mais on a longuement reproché à l'huile de foie de morue :

a) D'être souvent très mal tolérée par les enfants, qui trouvent, en tout cas, son usage dépourvu d'agréments ;

b) D'être très souvent inefficace et sans action physiologique. Hess, Nelson et Jones ont publié que le contrôle médicamenteux des U. S. A. ne trouve d'actives que 25 % des huiles soumises à son examen.

Voici, d'autre part, l'opinion du Pr Mouriquand, dont la haute compétence fait autorité en la matière (*Lyon Médical*, 18 décembre 1927) :

« Nous avons successivement essayé la plupart des

succédanés d'huile de foie de morue, aucun ne s'est révélé comme doué du pouvoir de fixer le calcium. Même ceux qui contiennent une quantité d'huile de foie de morue mélangée à d'autres substances ont perdu ce pouvoir. »

Devant de tels faits et ce que nous savons des modificateurs du métabolisme calcique, il est difficile d'échapper à la séduction des stérols irradiés, actifs et maniables, facilement tolérés dans l'immense majorité des cas.

Posologie des stérols activés

Nous avons vu que l'ergostérine est très active et que un cent millième de milligramme suffit à enrayer quotidiennement le rachitisme expérimental du rat ; or, un milligramme de ce corps équivaut à 200 centimètres cubes de la meilleure huile de foie de morue. Il était naturel que cette extraordinaire efficacité ait éveillé la suspicion des thérapeutes et leur défiance habituelle pour tout ce qui, dans la pharmacopée, a une efficacité reconnue.

A. Hess fut un des premiers à attirer l'attention sur ce point (Hess et Lerois, *J. of the Med. assoc.* du 18 sept. 1928) et à trouver trop élevées les doses quotidiennes de 2 à 5 milligrammes couramment indiquées.

Dès juillet 1927, Pfanenstiel mentionnait des acci-

dents mortels chez le lapin avec des doses journalières de 8 milligr. Ces animaux mouraient de cachexie en 4 à 6 jours. Avec des doses faibles d'ergostérine, la mort était plus tardive, mais se produisait tout de même. Les accidents s'annonçaient par l'anorexie, l'amaigrissement, le hérissement du poil et la diarrhée. Ils s'amendaient avec l'arrêt du traitement et réapparaissaient à sa reprise. A l'autopsie, il y avait disparition complète de la graisse dans le tissu sous-cutané et les viscères, ainsi qu'une caractéristique sécheresse parcheminée des muqueuses.

Kreistmair et Th. Moll obtenaient des résultats parallèles chez la souris blanche.

La dose toxique était bientôt fixée à :

Chez le rat.....	2 à 5 milligrammes ;
Chez le cobaye.....	10 à 40 —
Chez le lapin.....	1 à 2 —
Chez le chat.....	1 à 5
Chez le chien.....	5 milligr. environ par kilog.

L'autopsie de tous ces animaux montre les mêmes lésions.

a) Macroscopiquement : une fonte grasseuse massive, des lésions d'entérite et une atrophie considérable de la rate, pâle et jaune ;

b) Microscopiquement : une calcification généralisée de la paroi gastrique, du myocarde, des poumons, des

reins, des surrenales, de la rate et des muscles intercostaux.

Mais surtout, ce sont les parois vasculaires qui paraissent les plus touchées, aorte, carotides, artères viscérales et périphériques.

C'est à la suite de ces travaux qu'a été prononcé pour paraissent les plus touchées : aorte, carotides, artères correspondre à l'état pathologique ainsi déterminé par les doses d'ergostérine élevées.

Donc, comme toutes les substances dont l'action biologique est puissante et en particulier comme les hormones, dont elles se rapprochent tant, les vitamines auraient dans certains cas des effets toxiques.

Reyher et Walkoff ont attribué à la présence d'un toxique du genre des nitrites, les effets des stérols activés et n'admettent dans ces substances ni la présence d'un facteur vitaminique, ni dans leurs effets une modification spécifique du rachitisme.

En donnant à des souris une alimentation irradiée variée, ils ont obtenu des lésions de néphrite toxique avec calcification des canalicules, des lésions en foyers de dégénérescence myocardiques avec incrustations calcaires, enfin des lésions spléniques à type hémolytique, particulièrement précoces si le régime est carencé en facteur C.

Pour eux, le rachitisme n'est pas fonction d'une

avitaminose et les aliments irradiés n'ont aucune action spécifique sur cette affection. Les stérols activés se borneraient à provoquer des dépôts calcaires donnant une guérison radiographique apparente, sans en améliorer ni les troubles musculaires, ni l'anémie. Cette calcification « de façade » ne serait que le premier stade d'une action toxique produite par les nitrites, comparable aux calcifications depuis longtemps reconnues et provoquées par l'usage du mercure et du phosphore.

A l'heure actuelle, ces hypothèses semblent définitivement infirmées.

Wenginger, avec une dose quotidienne de deux gouttes d'une solution au centième ; Wolmer, avec un demi-milligramme par jour, n'ont eu sur un très grand nombre de nourrissons ainsi traités, que deux cas d'intolérance, avec troubles digestifs anorexie, selles glaireuses et vomissements.

Bamberger et Spranger auraient eu des accidents plus graves à la clinique de Degkwitz à Creifswald.

Les jeunes sujets montraient bien une amélioration très nette des lésions, mais en même temps 8 sur 11 donnèrent des signes d'intolérance : anorexie, soif, vomissements, malaise général, perte de poids, pâleur et anémie à lymphocytose. Dix sur onze auraient même eu des troubles urinaires, cylindrurie et leucocythémie

aggravée chez cinq d'entre eux d'hématurie avec albuminurie atteignant un gramme par litre et perturbation de la perméabilité à l'eau et aux chlorures.

Ces fâcheuses manifestations ont, du reste, été sans lendemain. On n'a nulle part ailleurs signalé de semblables accidents et des traitements ultérieurs faits par Degkwitz même avec du lait irradié, n'ont donné lieu à aucun accident.

Il semblerait donc que le procédé industriel de fabrication du médicament irradié ou des phénomènes de décomposition causés par sa conservation prolongée soient en cause.

Il n'est plus, à l'heure actuelle, un médecin qui n'utilise les produits irradiés et aussi bien en clientèle qu'en milieu hospitalier, ils se sont toujours bien comportés sans attirer sur eux de critiques justifiées.

Nous rapporterons enfin l'opinion de Simonet et Tanret (*P.M.*, 10 avril 1929) parue alors que ces lignes étaient déjà écrites et qui, à la suite d'expériences minutieuses et prolongées, disent qu'en ce qui concerne la souris, les doses d'ergostérine irradiée, représentant 500 à 5.000 fois la dose active, n'ont absolument aucun effet toxique quand il s'agit d'un produit n'ayant subi qu'un minimum de transformation photochimique concomitant avec le maximum d'activité antirachitique.

Mais avec un produit longuement irradié, pour lequel ces transformations photochimiques sont poussées à leur maximum sans qu'il y ait augmentation marquée d'activité antirachitique, on peut voir se manifester des troubles intestinaux aboutissant à la mort, au moins quand on emploie des doses correspondant à 5.000 fois la dose active.

Sans doute, dans ce dernier cas, pourrait-on mettre en cause, au moins *a priori*, les modifications qui le solvant (éther) aurait pu faire subir. Ce point mérite une attention particulière.

Pratiquement, il ne doit pas être dissocié si l'irradiation du stérol est effectuée en solution.

L'extrême disproportion entre les doses thérapeutiques et toxique, qui varient considérablement quand on passe d'une espèce à une autre, rend assez illusoire les dangers « d'hypervitaminose » qui ont été signalés par quelques-uns des auteurs étrangers et leur comparaison possible quand on passe de la souris et du rat à l'enfant. Il serait d'ailleurs aisé de s'en prémunir en complétant le titrage biologique d'activité du stérol (titrage dont MM. Lesné Clément et Simon ont montré l'importance) par une seconde épreuve de toxicité pratiquée dans des conditions bien déterminées.

Pratiquement, et employée à dose thérapeutique, l'ergostérine irradiée ne doit donc pas faire redouter

d'accidents d'hypervitaminose plutôt théorique que réels.

La nature sait bien que le rayonnement ultra-violet peut être nuisible puisque sa sollicitude s'est préoccupée de donner à l'homme un moyen automatique de s'en préserver : la pigmentation qu'il engendre.

Indications thérapeutiques des stérols activés

On a utilisé les stérols activés pour des fins nombreuses et un peu désordonnées.

Dans le traitement du rachitisme, de l'osteomalacie et de la tétanie, on a obtenu des résultats très concluants. Steenbock et Daniels concluent que l'ingestion d'huile activée augmente de 10 à 30 % la rétention du calcium chez le nourrisson.

Mais c'est surtout pour le traitement de la tuberculose pulmonaire que son aide serait précieuse.

Nous savons qu'un des symptômes de cette affection est la calchémie et son mode de guérison constant, la calcification des lésions.

Il n'est plus un médecin qui n'ait dans l'œil ces tâches radiologiques, médiastinales, si fréquentes, de guérison de foyers par calcification.

Pourquoi le tuberculeux perd-il ainsi son calcium ?

Les hypothèses sont aussi nombreuses que mal vérifiées, l'une d'elles jouit, à côté de bien d'autres, d'une popularité qui nous force à la mentionner.

Les troubles du métabolisme du calcium seraient dus à une acidose organique générale qui perturberait les deux étapes de la calcification.

a) Fixation du calcium sanguin par les albumines des tissus ;

b) Précipitation du carbonate et du phosphate de chaux (l'acidose engendre l'hypophosphatémie).

Les Américains lient à ce défaut de calcification à un appauvrissement général de phosphates dû à des troubles d'absorption intestinale des sels.

Il est vraisemblable que bien d'autres phénomènes sont à l'origine de ces perturbations, le déséquilibre vago sympathique commandant des troubles de circulation avec phénomènes de vasomotricité accentués a été invoqué et les travaux de Leriche sembleraient appuyer ces théories.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons admettre que c'est la rupture de l'équilibre acido-basique qui joue le rôle principal dans la tuberculose.

Les stéroïdes activés ont donné d'excellents résultats dans les tuberculoses ostéo-articulaires et cutanées (Vilaret et J. Bezangon, *P. M.*, 13 janvier 1926). La recalcification des lésions se fait avec une facilité plus grande, la cicatrisation est plus rapide qu'avec l'actinothérapie directe seulement. Mais il semble bien que l'action de la

lumière solaire ou artificielle, de même que celle des stérols activés se borne à un rôle curatif et qu'il ne faille pas trop compter sur eux au point de vue préventif, tout au moins pour ce qui est de prévenir la tuberculose pulmonaire (A. Hess, *Revue d'Actinologie*, juillet-sept. 1928).

Pour résumer l'emploi des stérols activés dans les diverses formes cliniques de la tuberculose, nous envisagerons deux cas différents :

1° Si on se trouve en face d'une tuberculose localisée d'aspect évolutif atténué et dont le foyer est bien circonscrit, on peut attendre d'excellents résultats des produits activés.

C'est ce qui fait que l'emploi des stérols activés est spécialement indiqué au cours de la tuberculose ostéo-articulaire, ganglionnaire ou séreuse, ou les formes pulmonaires à tendances fibroscléreuses ;

2° Dans la tuberculose pulmonaire à formes ulcéro-caséuse avec température et altération de l'état général, il n'y a aucun risque à tenter un traitement à l'ergostérine irradiée et la menace d'éveiller une poussée évolutive ou des troubles gastro-intestinaux ne paraît pas être fondée (Villaret et J. Bezançon).

Comme dans ces formes-là, l'actinothérapie directe est contre-indiquée, la vitamine artificielle peut être un très utile suppléant.

On a appliqué l'ergostérine à quantité de traitements divers : voici les affections où elle a été considérée comme certainement bienfaisante :

— Outre le rachitisme, l'ostéomalacie, la tétanie et la spasmophilie, où les résultats ont été concluants on l'a employé avec succès dans :

— Les syndromes hématologiques, anémie pernicieuse, états anémiques d'origine menstruelle ou gynécologique, syndromes hémorragiques.

— Certaines affections du nourrisson, chez les prématurés et généralement pour combattre l'anorexie et les infections de l'enfance.

Pour le traitement des fractures, des pseudarthroses et des plaies atones à « cicatrisation retardée ».

Enfin le rôle entrevu (Doumer, *Echo médical du Nord*, 8 décembre 1928) de l'ergostérine dans le choc anaphylactique et la crise d'asthme nous réserve d'agréables surprises.

En résumé, la vitamine artificielle D a des avantages divers et indiscutables sur les autres modificateurs du calcium et en particulier sur l'adrénaline ingérée ou injectée, physiologique ou synthétique.

Mais il ne faut pas penser la substituer à la cure héliomarine, dont elle ne peut être qu'un complément dans les périodes où cette dernière n'est pas possible.

De même qu'en faire un produit de suppléance à l'huile de foie de morue paraît prématuré. L'huile de foie de morue, malgré un grand nombre d'inconvénients, est un produit complet dont les effets physiologiques sont multiples. Cependant, renforcer son action antirachitique par addition d'ergostérine activée, est un moyen thérapeutique parfaitement justifié par la fragilité reconnue du facteur D.

Avenir des vitamines artificielles

Le rôle primordial des vitamines est d'assurer la sécurité de la croissance et de la conservation du sujet en fortifiant la résistance antitoxique, antiinfectieuse, en créant un solide *terrain*.

Aussi conviendrait-il d'obtenir artificiellement un produit plus complet que l'ergostérine irradiée, c'est-à-dire contenant non plus une seule vitamine, mais bien plusieurs.

Est-il possible d'obtenir d'autres vitamines artificielles ? Les récents travaux de Hess et Anderson, (*J. of Biol. Chemical*, 1927, n° 74, p. 651) ont montré la possibilité d'activation des principes β et γ des sistostérols purs. D'autres auteurs, Bill, Honegwell et Mac Nair (*J. Biol. Chem.*, 1928, n° 76, p. 251), ainsi que Jendrassik et Kamenniffy, sont parvenus à activer la cholestérine soigneusement épurée par divers procédés, montrant par

là que l'ergostérine, sur laquelle toutes les recherches se sont portées, n'est pas le seul élément actif et activable de la cholestérine et par extension que c'est en partant de la cholestérine totale que l'on a des chances de trouver le produit complet se rapprochant le plus de l'huile de foie de morue.

D'autre part, le dernier numéro du *Journal of Biologie* nous fait part des résultats obtenus par Windhaus avec la vitamine A qu'il aurait obtenue artificiellement en partant de complexes phosphores.

Quant aux autres vitamines, on n'a pu jusqu'ici les obtenir artificiellement. Du reste, ce n'est pas commandé par une impérieuse nécessité, car, en opposition avec les facteurs A et D, rares ou fragiles, les autres vitamines semblent plus résistantes, en tout cas très répandues.

Les facteurs C, B et E se trouvent dans un très grand nombre d'aliments frais. Du reste, ce sont des vitamines de conservation, tandis que les facteurs A et D sont des vitamines de croissance, d'où l'importance biologique moindre des premières par rapport aux secondes.

Conclusions

La fragilité et l'irrégularité de répartition des vitamines naturelles ne permet pas de compter sur elles d'une façon formelle et constante pour l'établissement d'un régime alimentaire, à plus forte raison lorsque ce régime s'adresse à un malade déjà touché par une carence — ce qui justifie la recherche des vitamines artificielles.

Les vitamines ne sont pas la propriété exclusive des aliments naturels, des travaux récents ont montré que certaines pouvaient être obtenues artificiellement.

Ces vitamines artificielles présentent sur les vitamines naturelles l'avantage de pouvoir être contrôlées dans leur activité et par conséquent de pouvoir être utilisées avec l'intensité voulue.

Les travaux actuels permettent de considérer comme résolu le problème de la création d'une vitamine artificielle superposable au facteur D, vitamine de l'huile de foie de morue, antirachitique et modificatrice du métabolisme calcique.

On semble, d'autre part, à la veille d'obtenir artificiellement le facteur de croissance A, vitamine du beurre, résultat moins intéressant que le précédent, vu le grand nombre de substances alimentaires où ce facteur se trouve présent.

Parmi les corps susceptibles de jouer le rôle de vitamines, se place au premier plan l'ergostérine irradiée, dont la propriété antirachitique n'est plus discutée et dont l'emploi est justifié toutes les fois que l'on se trouve en présence d'un sujet qui ne peut fixer ou perd son calcium.

Toutefois, d'après de récents travaux, la cholestérine irradiée semble posséder, dans la généralité des cas, outre une activité antirachitique modérée et suffisante, une action très marquée sur la croissance.

Bibliographie

MOUZON. — *Presse Méd.*, 30 Novembre 1927.

MOURIQUAND. — *Lyon Médical*, 18 Décembre 1927.

LESNÉ. — *Presse Méd.*, 3 Octobre 1928.

LESNÉ. — *Journal des Praticiens*, 13 Octobre 1928.

MOUZON. — *Presse Méd.*, 5 Décembre 1928.

BOULAUD. — Thèse, Paris 1926.

VILLARET. — *Presse Méd.*, 16 Juin 1926.

MOURIQUAND. — *Revue Méd.*, 18 Février 1928.

RATHERY. — *Paris Méd.*, 5 Mai 1928.

HESS. — *Revue Actinologie*, Juillet 25 et Oct.-Déc. 1928.

BIANCANI. — *Paris Médical*, 28 Janvier 1928.

FLANDIN. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 16 Nov. 1928.

Journal de Pathologie comparée, Janvier 1929.

